

## Receptores de estrógenos en la hiperplasia y el adenocarcinoma de endometrio: estudio inmunohistoquímico con análisis de imagen

Luis Francisco Sánchez Anguiano,\* Leticia Puente Ledesma,\*\* Edgard Felipe Lares Bayona,\* Reinaldo Humberto Milla Villeda\*\*

Nivel de evidencia: II-3

### RESUMEN

**Antecedentes:** el endometrio es un tejido muy dinámico que experimenta varios procesos mediados por la secreción ovárica de estradiol y progesterona. El efecto de las hormonas esteroides en las células epiteliales, endoteliales y estromales del endometrio, está influido por los receptores de estrógenos y progesterona.

**Objetivo:** determinar, en muestras de tejido endometrial, si existen diferencias en la cantidad de receptores estrogénicos en el endometrio sano, con hiperplasia simple, compleja, atípica y el adenocarcinoma.

**Material y métodos:** estudio descriptivo, retrospectivo y comparativo. Se incluyeron 143 muestras agrupadas de la siguiente forma: 1) endometrio sano (38), 2) hiperplasia simple (58), 3) hiperplasia compleja (22), 4) hiperplasia atípica (9), y 5) adenocarcinoma (16). Se utilizó tinción inmunohistoquímica (estreptoavidina biotina peroxidasa diaminobencidina). El conteo celular se realizó con la técnica modificada de Méndez. Se utilizó estadística descriptiva. Las diferencias entre grupos de analizaron con ANOVA-MANOVA y *t* de Student para muestras independientes ( $\alpha = 0.05$ ) y otras pruebas estadísticas.

**Resultados:** se registró una media de edad de 46.7 años (DE = 7.3). No hubo diferencias entre el número de células con receptores estrogénicos en el endometrio sano y la hiperplasia simple y compleja. En los grupos con lesión avanzada (hiperplasia atípica y adenocarcinoma) disminuyó el número de células positivas para receptores estrogénicos conforme más edad tenían las pacientes..

**Conclusiones:** la gravedad de la lesión aumenta proporcionalmente con la edad; el factor más importante en la disminución de la cantidad de células con receptores estrogénicos es la transformación neoplásica de la lesión.

**Palabras clave:** receptores de estrógenos, hiperplasia endometrial, adenocarcinoma de endometrio.

### ABSTRACT

**Background:** The endometrium is a very dynamic organ that experience several half-full processes by the ovarian secretion of estradiol and progesterone. The effect of hormones steroids, in the epithelial cells, endothelial and stromal of the endometrium, is influenced by receptors of estrogens and progesterone.

**Objective:** determine if there are any differences in the density of the estrogen receptors (ER) between the normal endometrial, the simple and complex hyperplasia, the atypical hyperplasia and the .

**Material and methods:** A retrospective study comparative was made. We included 143 samples that were knit together in 5 categories of the following way: Normal endometrial ( $n = 38$ ), Simple hyperplasia ( $n = 58$ ), Complex hyperplasia ( $n = 22$ ), Atypical hyperplasia ( $n = 9$ ), Adenocarcinoma ( $n = 16$ ). Immunohistochemistry method was used through streptavidin biotin peroxidase diaminobenzidine. The samples were analyzed for computer image. Mendez modified technique for cell count was used. The statistical analysis included descriptive statistical. The differences between groups were analyzed using ANOVA-MANOVA and *t* of Student for independent samples ( $\alpha = 0.05$ ) and other statistical test.

**Results:** there were no statistical significant differences on the cell density with ER between the normal endometrial and the simple and complex hyperplasia. The estrogen receptors are decreased in the atypical hyperplasia and the endometrial adenocarcinoma.

**Discussion:** The gravity of the injury increases proportionally with the age; the most important factor in the reduction of the cells with estrogénicos receivers is the neoplastic transformation.

**Key words:** estrogen receptors, endometrial, hyperplasia, endometrial adenocarcinoma.

### RÉSUMÉ

**Antécédents:** l'endomètre est un tissu très dynamique qui éprouve plusieurs procédés régulés par la sécrétion ovarienne d'oestradiol et progesterone. L'effet des hormones stéroïdes sur les cellules épithéliales, endothéliales et stromales de l'endomètre, est influencé par les récepteurs d'oestrogènes et progesterone.

**Objectif:** faire la détermination, sur des échantillons de tissu endométrial, de l'existence de différences dans la quantité de récepteurs

oestrogéniques dans l'endomètre sain, avec hyperplasie simple, complexe, atypique et l'adénocarcinome.

**Matériel et méthodes:** étude descriptive, rétrospective et comparative. On a inclus 143 échantillons groupés de la manière suivante: 1) endomètre sain (38), 2) hyperplasie simple (58), 3) hyperplasie complexe (22), 4) hyperplasie atypique (9), et 5) adénocarcinome (16). On a employé teinture immunohistochimique (streptavidine biotine peroxydase diaminobenzidine). Le calcul cellulaire a été fait avec la technique modifiée de Méndez. On a employé statistique descriptive. Les différences parmi les groupes ont été analysées avec ANOVA-MANOVA et *t* de Student pour des échantillons indépendants ( $\leq 0.05$ ) et d'autres tests statistiques.

**Résultats:** on a enregistré une moyenne d'âge de 46.7 ans (DE = 7.3). Il n'y a pas eu de différences entre le nombre de cellules avec récepteurs oestrogéniques dans l'endomètre sain et l'hyperplasie simple et complexe. Dans les groupes de lésion avancée (hyperplasie atypique et adénocarcinome) le nombre de cellules positives pour récepteurs oestrogéniques a diminué à mesure que l'âge des patientes augmentait.

**Conclusions:** la gravité de la lésion augmente de manière proportionnelle à l'âge; le facteur le plus important dans la diminution de la quantité de cellules avec récepteurs oestrogéniques est la transformation néoplasique de la lésion.

**Mots-clés:** récepteurs d'oestrogènes, hyperplasie endométriale, adénocarcinome d'endomètre.

## RESUMO

**Antecedentes:** o endométrio é um tecido muito dinâmico que experimenta vários processos mediados pela secreção ovárica de estradiol e progesterona. O efeito dos hormônios esteróides das células epiteliais, endoteliais e estromais do endométrio está influído pelos receptores de estrogênios e progesterona.

**Objetivo:** determinar, em amostras de tecido endometrial, se existem diferenças na quantidade de receptores estrogênicos no endométrio sadio, com hiperplasia simples, complexa, atípica e o adenocarcinoma.

**Material e métodos:** estudo descritivo, retrospectivo e comparativo. Incluíram-se 143 amostras agrupadas da seguinte forma: 1) endométrio sadio (38), 2) hiperplasia simples (58), 3) hiperplasia complexa (22), 4) hiperplasia atípica (9), e 5) adenocarcinoma (16). Utilizou-se tingção imunoquímica (estreptoavidina biotina peroxidase diaminobencidina). A contagem celular se fez com a técnica modificada de Méndez. Utilizou-se estatística descritiva. As diferenças entre grupos se analizaram com ANOVA-MANOVA e *t* de Student para amostras independentes ( $\alpha = 0,05$ ) e outras provas estatísticas.

**Resultados:** registrou-se uma média de idade de 46,7 anos (DE = 7,3). Não houve diferenças entre o número de células com receptores estrogênicos no endométrio sadio e a hiperplasia simples e complexa. Nos grupos com lesão avançada (hiperplasia atípica e adenocarcinoma) diminuiu o número de células positivas para receptores estrogênicos conforme mais idade que as pacientes tinham.

**Conclusões:** a gravidade da lesão acrescenta-se proporcionalmente com a idade, o fator mais importante na diminuição da quantidade de células com receptores estrogênicos é a transformação neoplásica da lesão.

**Palavras chave:** receptores de estrogênios, hiperplasia endometrial, adenocarcinoma de endométrio.

El endometrio es un tejido muy dinámico que experimenta procesos de proliferación, secreción, degeneración y regeneración para recibir el óvulo fecundado influidos por complejos mecanismos neuroendocrinos relacionados con la secreción

ovárica de estradiol y progesterona. Sus alteraciones se asocian con varias manifestaciones: atrofia, cambios proliferativos o secretoras anormales, hiperplasia y adenocarcinoma de endometrio.<sup>1,2</sup> El efecto de las hormonas esteroideas en las células epiteliales, endoteliales y estromales del endometrio, lo estimulan los receptores de estrógenos y progesterona. Éstos son proteínas específicas, localizadas en las células blancas, con gran afinidad para su hormona y para moléculas químicas muy cercanas. Los receptores de estrógenos se unen eficientemente al estradiol, la estrona y a los estrógenos sintéticos.<sup>3-5</sup>

Existen dos tipos de receptores estrogénicos ( $\alpha$  y  $\beta$ ) que funcionan de manera similar.<sup>6</sup> El receptor alfa es una proteína monocatenaria de 65 KDa, en su estado natural se encuentra unido a la proteína HSP-90 que funciona como chaperón y lo mantiene inactivo. El estradiol se transporta mediante proteínas plasmáticas al interior del citoplasma de la célula

\* Instituto de Investigación Científica de la Universidad Juárez del Estado de Durango.

\*\* Facultad de Medicina de la Universidad Juárez del Estado de Durango.

Correspondencia: Dr. Luis Francisco Sánchez Anguiano, Instituto de Investigación Científica de la Universidad Juárez del Estado de Durango, Av. Universidad s/n, Durango, Durango, México. Tel.: (618) 812-2921 y (618) 813-3233. E-mail: Ifsanguiano@hotmail.com. Recibido: febrero, 2007. Aceptado: agosto, 2007.

Este artículo debe citarse como: Sánchez ALF, Puente LL, Lares BEF, Milla VHM. Receptores de estrógenos en la hiperplasia y el adenocarcinoma de endometrio: estudio inmunohistoquímico con análisis de imagen. Ginecol Obstet Mex 2007;75(9):501-8.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

blanco, donde se une al receptor de estrógenos para formar un homodímero y disociarse del chaperón. El homodímero pasa al núcleo para unirse al ADN en una secuencia palindrómica conocida como *Hormone Response Element* (HRE) e inicia la transcripción para formar proteínas enzimáticas y nuevos receptores, responsables de los fenómenos de proliferación endometrial y otros procesos en diferentes tejidos.<sup>7</sup> La hiperplasia del endometrio es una proliferación anormal de sus glándulas; en algunos casos puede evolucionar a adenocarcinoma y se considera que la hiperestimulación estrogénica juega un papel importante en su génesis.<sup>8,9</sup> La hiperplasia se ha clasificado de diferentes formas, según los conocimientos de cada época. Hoy día existen dos clasificaciones: 1) la propuesta de Kurman y Norris<sup>10,11</sup> sancionada por la OMS en 1994. Ésta considera cuatro categorías de hiperplasia: simple, compleja, simple atípica y compleja atípica. Dicha clasificación se basa en dos criterios morfológicos principales: complejidad glandular y atipia citopatológica; sin embargo, no ha demostrado buena reproducibilidad.<sup>12</sup> 2) La clasificación más reciente es la del *The Endometrial Collaborative Group* (2000) que establece tres categorías: hiperplasia benigna, hormono dependiente y policlonal; neoplasia intraepitelial endometrial, monoclonal y neoplásica, y cáncer, cuya línea de demarcación está bien definida, pero no infranqueable, entre la hiperplasia benigna y la neoplasia intraepitelial del endometrio. Esta clasificación es altamente reproducible y tiene excelentes valores pronósticos.<sup>12-14</sup> Es importante diferenciar los dos tipos básicos de adenocarcinoma: el tipo I o endometrioides (expresa receptores estrogénicos y mutaciones en los genes PTEN, κ-ras y β-catenina) y el tipo II o papilar seroso (no expresa dichos receptores, pero sí las mutaciones en el gen p-53 y pérdida heterocigótica).<sup>8,15</sup>

Se han reportado diferentes métodos (biología molecular, microscopía electrónica e inmunohistoquímica) para detectar las diferencias de los receptores de estrógenos, progesterona y algunos oncogenes en las enfermedades descritas.<sup>15-17</sup>

El objetivo de este estudio fue determinar, en muestras de tejido endometrial, si existen diferencias en el número de receptores estrogénicos entre el endometrio sano, la hiperplasia simple y compleja, la hiperplasia atípica y el adenocarcinoma.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y comparativo en el Departamento de Histología de la Facultad de Medicina y el Instituto de Investigación Científica de la Universidad Juárez del Estado de Durango. Se revisaron los archivos del Departamento de Patología del Hospital General de Servicios de Salud del Estado de Durango (HGSSD), desde el año 2000 hasta el 2004, para obtener los bloques de parafina con tejido endometrial de mujeres entre 38 y 67 años de edad, con diagnóstico de endometrio sano, hiperplasia o adenocarcinoma. Se excluyeron los casos con bloques en mal estado. Se identificaron 143 muestras y se dividieron en cinco grupos diagnósticos, según la clasificación de la OMS-94, en la cual se realizó una modificación. La hiperplasia atípica simple y la hiperplasia atípica compleja se agruparon en una sola categoría, ya que sólo se identificó un caso con diagnóstico de hiperplasia atípica simple. En este estudio el adenocarcinoma sólo se refirió al de endometrio. Los grupos diagnósticos se organizaron de la siguiente manera: 1) endometrio sano ( $n = 38$ ), 2) hiperplasia simple ( $n = 58$ ), 3) hiperplasia compleja ( $n = 22$ ), 4) hiperplasia atípica ( $n = 9$ ) y 5) adenocarcinoma ( $n = 16$ ). Todos los bloques de parafina se cortaron a 5 μm; el primer corte se montó en forma tradicional y se tñó con hematoxilina y eosina. Las muestras fueron observadas al microscopio por un histopatólogo del Instituto de Investigación Científica (LFSA) para corroborar el diagnóstico. El segundo corte se montó en un portaobjetos sialinizado (Esco Erie Scientific Company. Sybron). La tinción inmunohistoquímica se realizó con el equipo comercial de estreptoavidina biotina peroxidasa diaminobencidina (DAB) para receptores estrogénicos (Clone 1D5, 460550 Thermo Shandon), con previa recuperación antigenica mediante citrato de sodio (0.01 M) y olla de presión de acero inoxidable. Las muestras se analizaron con imágenes computadas (Image-PRO Plus, versión 4.0 para Windows). El conteo celular se efectuó con la técnica de Méndez, que realiza tres cortes histológicos y se seleccionan cinco campos de cada uno; se observan al microscopio con el objetivo 40X y en cada campo se analizan 10 células.<sup>18</sup> Con la finalidad de aumentar el conteo celular se modificó el método de la siguiente forma: se utilizó el mismo número de cortes, campos

por corte y aumento del microscopio, pero se contaron todas las células positivas y negativas en las glándulas endometriales de cada campo, en vez de analizar solamente 10 células.

Se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central (media y mediana) y dispersión (desviación estándar y rango). La diferencia entre grupos se analizó mediante el ANOVA-MANOVA ( $\alpha = 0.05$ ). Para la comparación entre grupos independientes se efectuó la prueba de la t de Student (IC de 95%); el nivel de confianza se ajustó a la t de Bonferroni y a la prueba de Tukey. Se comparó la edad y el diagnóstico de las pacientes por medio de ANOVA-MANOVA (valor  $\alpha = 0.05$ ) con la finalidad de conocer el efecto de la edad y el número de células con receptores estrogénicos. Se comparó cada clasificación histopatológica con la edad estratificada en rangos de 10 mediante la correlación de Pearson y regresión lineal.

**Cuadro 1.** Datos estadísticos poblacionales

	Media	Mediana	DE	Mínimo	Máximo	Rango
Edad	46.7	45	7.3	37	67	30
Número de células* (+)	137.3	157	49	13	198	185

\* Receptores de estrógenos.

## RESULTADOS

Se registró una media de edad de 46.7 años (DE = 7.3). El número de células positivas a los receptores estrogénicos tuvo una media de 137.3 (DE = 49) (cuadro 1).

**Cuadro 2.** Diagnóstico histológico vs positividad a receptores de estrógenos

Grupos por diagnóstico	n	Media	DE	Mínimo	Máximo	Rango
Endometrio sano	39	156	14	112	198	86
Hiperplasia simple	57	161	11	132	180	48
Hiperplasia compleja	22	158	14	128	179	51
Hiperplasia atípica	9	62	8	48	74	26
Adenocarcionoma	16	21	5	13	33	20

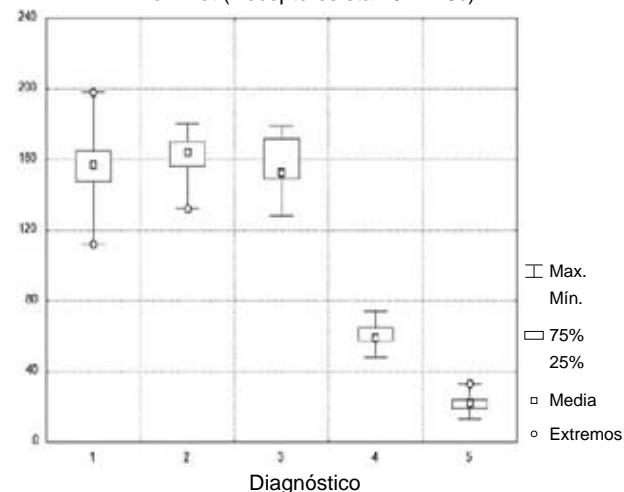
Dispersión de células positivas a RE para los cinco grupos de diagnóstico: Anova-Manova

	F	g. I.	Sig. (0.05)
Positivas-diagnóstico	567.5	4	< 0.0001

El análisis inmunohistoquímico reportó similar densidad de células positivas a los receptores estrogénicos en el endometrio sano, la hiperplasia simple y la compleja; su media fue de 156, 161 y 158 células por campo, respectivamente. En la hiperplasia atípica y el adenocarcinoma endometrial se registró una media de 21 y 62 células por campo (figura 1) (cuadro 2).

Con el análisis ANOVA-MANOVA se obtuvieron datos similares en cada grupo diagnóstico (cuadro 3).

Box Plot (Receptores sta 10v\*143c)



**Figura 1.** Diferencias entre grupos de diagnóstico: células positivas para receptores estrogénicos. Diagnósticos: 1) endometrio normal, 2) hiperplasia simple, 3) hiperplasia compleja, 4) hiperplasia atípica, 5) adenocarcinoma.

La comparación para las pruebas, *a priori* y *posteriori*, de Bonferroni y Tukey demostró diferencias significativas entre los grupos ( $p < 0.000$ ) (cuadro 4). En este estudio se demostró que a mayor edad, más grave resulta el cambio histopatológico. Hubo diferencia estadísticamente significativa entre la edad y el diagnóstico de las pacientes ( $p = 0.000$ ) (cuadro 5).

**Cuadro 3.** Diferencias de medias entre grupos; *t* de Student (I.C. 95%)

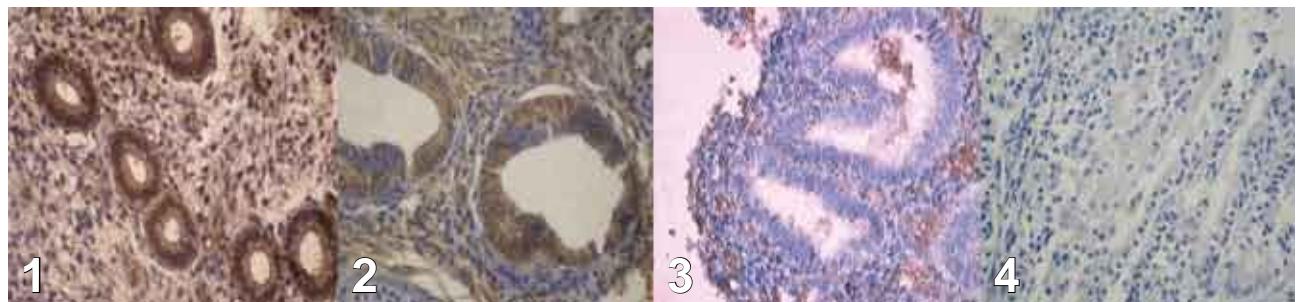
	2	3	4	5
1	$t = -1.89; p = 0.06$	$t = -.32; p = 0.74$	$t = 19.7; p = < 0.0001$	$t = 37.7; p = < 0.0001$
2		$t = 1.2; p = 0.23$	$t = 25.2; p = < 0.0001$	$t = 47.0; p = < 0.0001$
3			$t = 19.0; p = < 0.0001$	$t = 36.6; p = < 0.0001$
4				$t = 14.8; p = < 0.0001$

Grupos: 1) endometrio normal, 2) hiperplasia simple, 3) hiperplasia compleja, 4) hiperplasia atípica, 5) adenocarcinoma.

**Cuadro 4.** Diferencias de medias por comparaciones múltiples: Bonferroni y Tukey

	2	3	4	5
1	$\bar{X} = -4.89$ Bonferroni $p = 0.540$ Tukey $p = 0.294$	$\bar{X} = -1.19$ Bonferroni $p = 1.00$ Tukey $p = 0.996$	$\bar{X} = 94.75$ Bonferroni $p = < 0.0001$ Tukey $p = < 0.0001$	$\bar{X} = 132.56$ Bonferroni $p = < 0.0001$ Tukey $p = < 0.0001$
2		$\bar{X} = 3.69$ Bonferroni $p = 1.00$ Tukey $p = 0.742$	$\bar{X} = 99.64$ Bonferroni $p = < 0.0001$ Tukey $p = < 0.0001$	$\bar{X} = 137.44$ Bonferroni $p = < 0.0001$ Tukey $p = < 0.0001$
3			$\bar{X} = 95.94$ Bonferroni $p = < 0.0001$ Tukey $p = < 0.0001$	$\bar{X} = 133.75$ Bonferroni $p = < 0.0001$ Tukey $p = < 0.0001$
4				$\bar{X} = 37.81$ Bonferroni $p = < 0.0001$ Tukey $p = < 0.0001$

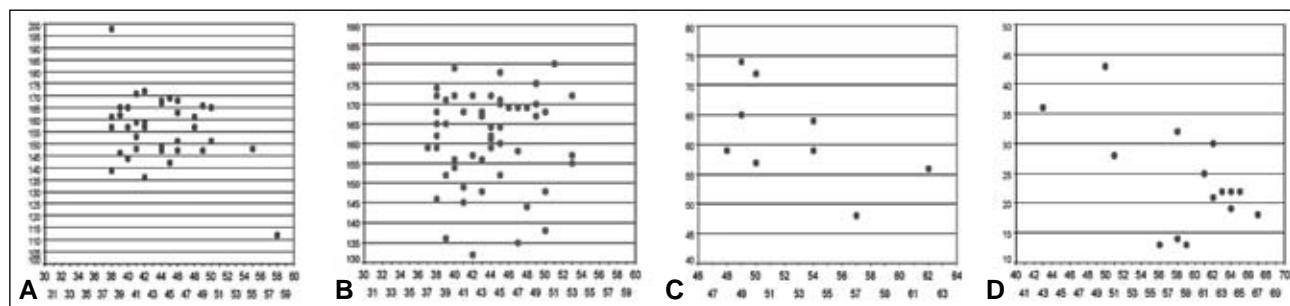
( $p = 0.05$ )



**Figura 2.** Inmunohistoquímica para receptores de estrógenos en el endometrio: 1) endometrio proliferativo, 2) hiperplasia simple, 3) hiperplasia atípica, 4) adenocarcinoma. En 1 y 2 se observa mayor número de células positivas a receptores estrogénicos (núcleos marrón) que en 3 y 4.

La relación entre el número de células con receptores estrogénicos y la edad de las pacientes no tuvo significación estadística (casos con endometrio normal/sano, hiperplasia simple e hiperplasia). En

los grupos con lesión avanzada (hiperplasia atípica y adenocarcinoma) disminuyó la densidad de células positivas para receptores estrogénicos conforme avanza la edad, principalmente en los casos con ade-



**Figura 3.** Puntos de dispersión de las muestras por tipo diagnóstico. A) Endometrio normal, B) Hiperplasia simple, C) Hiperplasia atípica, D) Adenocarcinoma. Se aprecia una dispersión semejante entre las figuras A y B, que contrasta con la dispersión en las figuras C y D.

**Cuadro 5.** Diagnóstico histológico vs edad

Grupos por diagnóstico	n	Media	DE	Mínimo	Máximo	Rango
Endometrio sano	39	43.8	4.7	38	58	20
Hiperplasia simple	57	43.8	4.3	37	53	16
Hiperplasia compleja	22	47.8	7.5	38	66	28
Hiperplasia atípica	9	52.6	4.6	48	62	14
Adenocarcinoma	16	59.2	6.5	43	67	24

Diferencias de dispersión entre grupos de diagnóstico histológico con respecto a la edad: Anova-Manova

	F	g. l.	Sig. (0.05)
Edad al diagnóstico	32.11	4	< 0.0001

nocarcinoma endometrial (figura 2). Los resultados de las pruebas de correlación de Pearson y regresión lineal no demostraron significación estadística entre la edad de las pacientes y el número de células con receptores estrogénicos, quizás porque la muestra era muy dispersa o su tamaño fue insuficiente (figura 3).

## DISCUSIÓN

Los receptores estrogénicos alfa son el principal sitio de unión para los estrógenos.<sup>6,19</sup> En la hiperplasia del endometrio los procesos de hiperestimulación estrogénica requieren mayor número de receptores de estrógenos, pero para que ocurra la transformación neoplásica se necesita la participación de diferentes oncogenes y la inactivación de genes supresores

(PTEN).<sup>20-24</sup> Aunque en la transformación celular se conservan receptores estrogénicos, éstos se encuentran en menor número, por lo que su participación disminuye en el proceso neoplásico. En este trabajo se registró una clara significación estadística entre el endometrio sano, la hiperplasia sin atipia y atípica, y el adenocarcinoma, pues en este último se detectó menor número de receptores estrogénicos. Dichos resultados coinciden con otras investigaciones<sup>25-27</sup> y apoyan el concepto de neoplasia intraepitelial del endometrio, cuyos cambios se relacionan con la hiperestimulación estrogénica en la hiperplasia simple y compleja y en los que ocurre transformación neoplásica, como la neoplasia intraepitelial endometrial y el adenocarcinoma. En este estudio se encontró que las lesiones más graves se manifestaron a mayor edad.<sup>28</sup> El número de células

con receptores estrogénicos es menor en los grupos con mayor edad, en comparación con los más jóvenes; por lo tanto, la relación entre edad y transformación neoplásica son factores implicados en la disminución de los receptores estrogénicos.

El número de células con receptores estrogénicos fue semejante en el endometrio sano y la hiperplasia simple o compleja; sin embargo, disminuye gradualmente en la hiperplasia atípica y el adenocarcinoma, lo cual establece una clara frontera entre lesiones puramente hiperplásicas y lesiones neoplásicas. La gravedad de la lesión aumenta proporcionalmente con la edad. El factor más importante en la reducción de las células con receptores estrogénicos es la transformación neoplásica de la lesión.

Aunque hay algunas controversias, el estudio imunohistoquímico y el conteo de células positivas para receptores estrogénicos son métodos útiles para realizar el diagnóstico diferencial entre hiperplasia, hiperplasia atípica y adenocarcinoma cuando resulta insuficiente la morfología convencional.<sup>15,17,29</sup>

## REFERENCIAS

- Silverberg SG, Kurman RJ. Tumors of uterine corpus and gestational trophoblastic disease. In: Rosai J, Sabin LJ, Editors. *Atlas of tumor pathology*. 3<sup>rd</sup> ed. Washington: AFIP, 1993;pp:18-47.
- Gartner LP, Hiatt JL. *Texto Atlas de Histología*. 2<sup>a</sup> ed. Mexico: McGraw-Hill, 2003;pp:450-5.
- Mylonas I, Jeschke U, Shabani N, Khun C, et al. Normal and malignant human endometrium express immunohistochemically estrogen receptor alpha (ER-alpha), estrogen receptor beta (ER-beta) and progesterone receptor (PR). *Cancer Res* 2005;25:1679-86.
- Whitehead MI, Lane G, Dyer G, Townsend PT, et al. Oestradiol: the predominant intranuclear oestrogen in the endometrium of oestrogen treated postmenopausal women. *Br J Obstet Gynecol* 1981;88:914-8.
- Taylor AH, Guzail M, Wahab M, Thompson JR, Al-Azzai E. Quantitative histonorphometric analysis of gonadal steroid receptor distribution in the normal human endometrium through the menstrual cycle. *Histochem Cell Biol* 2005;123:463-74.
- Paul M, Cholewa K, Mazurek U, Witek A, Wilczok T. Estrogen receptor beta delta 6 (ER beta delta 6) isoform in human endometrial hyperplasia and adenocarcinoma. *Cancer Invest* 2004;22: 211-18.
- Witek A, Mazurek U, Paul M, Bierzinska-Macyszyn G, Wilczok T. Quantitative analysis of estrogen receptor-alpha and beta and exon 5 splicing variant m-RNA in endometrial hyperplasia in perimenopausal women. *Folia Histochem Cytophisiol* 2002;39:119-21.
- Gunin AG, Emelianov V, Tolmachev AS. Effect of adrenocorticotrophic hormone on the development of oestrogen-induced changes and hyperplasia formation in the mouse uterus. *Reproduction* 2002;123:601-11.
- Enríquez-Domínguez B, Fuentes-González L, Jova-Rodríguez M, Robaina-Aguirre F. Estudio clínico-epidemiológico del adenocarcinoma de endometrio y sus precursores. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2003;29:1-7.
- Kurman RJ, Kaminsky PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985;15:403-12.
- Kurman RJ, Norris HJ. Endometrium. In: Henson DE, Albores-Saavedra J, Editors. *The pathology of incipient neoplasia*. Philadelphia: Saunders, 1986;pp:265-77.
- Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group. *Gynecol Oncol* 2000;76:287-90.
- Baak JP, Mutter GL, Robboy S, van Diest PJ, et al. The molecular genetics and morphometry-based endometrial intraepithelial neoplasia classification system predicts disease progression in endometrial hyperplasia more accurately than the 1994 World Health Organization classification system. *Cancer* 2005;103:2304-12.
- Baak JP, Mutter GL. EIN and WHO 94. *J Clin Pathol* 2005;58:1-6.
- Latta E, Chapman WB. PTEN mutations and evolving concepts in endometrial neoplasia. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14:59-65.
- Huang SJ, Cheng L, Lewin KJ. Immunohistochemical estrogen receptor assessment in hyperplastic neoplastic and physiologic endometria. *Pathol Res Pract* 1991;187:487-95.
- Kato H. Electron microscopical and immunohistochemical study of human endometrial carcinoma with special reference to localization of estrogen receptors and carcinoembryogenic antigen. *Pathol Res Pract* 1986;38:1553-62.
- Papdimitriou CS, Athanasiadou S, Stylianidou A. Immunohistochemical detection of estrogen receptors on paraffin sections of normal, hyperplastic and carcinomatous endometrium. *Oncology* 1992;49:196-202.
- Méndez I, Namihira D, Moreno L, Sosa C. *El protocolo de investigación. Análisis morfométrico*. México: Trillas, 1990.
- Mylonas I, Jeschke U, Shabani N, Jun C, et al. Immunohistochemical analysis of estrogen receptor alpha, estrogen receptor beta and progesterone receptor in normal human endometrium. *Acta Histochem* 2004;106:245-52.
- Baak JP, Van Diermen B, Steinbakk A, Janssen E, et al. Lack of PTEN expression in endometrial intraepithelial neoplasia is correlated with cancer progression. *Hum Pathol* 2005;36:555-61.
- Mutter GL, Lin MC, Fitzgerald JT, Kum JB, Eng C. Changes in endometrial PTEN expression throughout the human menstrual cycle. *Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2334-8.

23. Kurose K, Zhou XP, Araki T, Cannistra SA, et al. Frequent loss of PTEN expression is linked to elevated phosphorylated akt levels, but not associated with p27 and cyclin D1 expression, in primary epithelial ovarian carcinoma. Am J Pathol 2002;158:1895-8.
24. Kimura F, Watanabe J, Hata H, Fujisawa T, et al. PTEN immunohistochemical expression is suppressed in G1 endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus. J Can Res Clin Oncol 2004;130:161-8.
25. Bircan S, Ensari A, Ozturk S, Erdogan N, et al. Immunohistochemical analysis of c-myc, c-jun and estrogen receptor in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium. Pathol Oncol Res 2005;11:32-39.
26. Vihko R, Jaen O, Kauppila A. Steroid receptors in normal, hyperplastic and malignant human endometria. Ann Clin Res 1980;12:208-15.
27. Uchikawa J, Shiozawa T, Shih HC, Miyamoto T, et al. Expression of steroid receptor coactivators and corepressors in human endometrial hyperplasia and carcinoma with relevance to steroid receptors and Ki-67 expression. Cancer 2003;98:2207-13.
28. Pilka R, Kudela M, Eriksson P, Cassien B. MMP-26 mRNA estrogen receptor alpha co-expression in normal and pathological endometrium. Ceska Gynekol 2005;70:56-62.
29. Teleman S, Mihailovici MS. Value of steroid receptors assessment in atypical endometrial hyperplasia. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi 2003;107:813-6.

## MENSTRUACIÓN

Así se llama a una evacuación sanguínea temporal y periódica que tiene lugar regularmente cada mes, desde la pubertad hasta la menopausia.

En nuestro clima, la menstruación se inicia generalmente entre los doce y los quince años; la edad en que se establece la menopausia varía entre los cuarenta y cinco y los cuarenta y ocho años, sin que sea rara la de cincuenta y dos.

La menstruación caracteriza la vida sexual femenina; puede considerársela como la expresión de la actividad genital. El organismo femenino se transforma en la época de la pubertad, la ovulación se establece y la fecundación se hace posible.

No obstante, el embarazo puede sobrevenir antes de la aparición del flujo menstrual y son numerosos los casos de fecundación sin menstruación. Tal es el caso de Outrepont: trátase de una niña de nueve años que quedó encinta sin haber tenido la regla. Los embarazos muy precoces no son muy raros. Haller observó en Anna Mummenthaler una precocidad extraordinaria: esta niña menstruó desde los dos años, quedó encinta a los ocho y dio a luz a los nueve años.

De igual modo puede también el embarazo acontecer después de la menopausia. Ahlfeld señaló un caso en que aquél se presentó un año después de la cesación de la menstruación.

Se conocen: un caso en que la fecundación verificó a los cincuenta y dos años y otro a los sesenta y dos; sin embargo, aquélla es muy rara pasados los cincuenta años.

**Reproducido de:** Fabre. Manual de obstetricia. Barcelona: Salvat Editores, 1941;pp:3-4.